

肿瘤浸润淋巴细胞对食管鳞癌术后 辅助化疗的影响

王永康¹, 陈景寒², 刘静³, 孟龙², 刘吉勇⁴, 刘莹¹

【摘要】 目的 探讨肿瘤浸润淋巴细胞对食管鳞癌术后辅助化疗的影响。方法 97例食管鳞癌患者根治术后随机分为辅助化疗组(顺铂加5-氟尿嘧啶)和单纯手术组。比较两组患者生存率,分析肿瘤淋巴细胞浸润与辅助化疗患者生存期的关系。结果 辅助化疗组2年、5年生存率(74.03%、26.9%)低于单纯手术组(82.02%、49.6%, $P < 0.05$)。辅助化疗组生存期与肿瘤的生长方式、炎细胞浸润程度、淋巴结转移率和TNM分期有关($P < 0.05$)。特别是肿瘤 < 3 cm、分化程度I级、膨胀型生长、无淋巴结转移或I+IIA期时,肿瘤间质常伴有明显炎细胞浸润,辅助化疗组与单纯手术组相比患者生存率降低更为明显($P < 0.05$)。反之,淋巴结转移率 $> 50\%$ 和IV期患者肿瘤间质缺乏炎细胞浸润,辅助化疗组2年生存率与单纯手术组比较分别提高于22.22%和37.50%($P < 0.05$)。两组其他参数相比生存率无明显差异($P > 0.05$)。结论 肿瘤浸润淋巴细胞是影响辅助化疗和预后的一个重要因素,可作为食管鳞癌患者根治术后选择合理治疗方案的指标。

【关键词】 淋巴细胞, 肿瘤浸润, 辅助化疗, 食管肿瘤, 预后

中图分类号 R735.1

文献标识码 A

文章编号 1009-4571(2000)03-0228-04

The Influence of Tumor Infiltrating Lymphocytes to Postoperative Adjuvant Chemotherapy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma WANG Yong-kang, CHEN Jing-han, LIU Jing, et al. Department of Pathology, Shandong Provincial Hospital, Jinan 250021

【Abstract】 Objective To evaluate the influences of tumor infiltrating lymphocytes (TIL) to postoperative adjuvant chemotherapy in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). **Methods** 97 patients with ESCC undergone radical surgery were randomized into adjuvant chemotherapy group (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgical treatment group alone. The survival rate was compared with each of group and the relationship between TIL and survival in the patients with adjuvant chemotherapy was analyzed. **Results** The 2-and 5-year survival rate was 74.03% and 26.90% in chemotherapy group and 82.08% and 49.56% in surgery group, respectively. The difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). Significant influential factors in chemotherapy group were the pattern of invasion, degree of lymphocytic infiltration, rate of nodal metastasis and TNM stage ($P < 0.01$). Especially in tumor size < 3 cm, grade I, expansive growth, nodal metastasis and stage I + IIA, with they showed apparent lymphocytic infiltration in the stroma of primary tumors, the survival of the chemotherapy group was more lower than that of the surgery group ($P < 0.05$). The patients with nodal metastatic rate $> 50\%$ or stage IV, the 2 year survival rate was increased 22.22% and 37.50% in the adjuvant chemotherapy group compared with the surgery group ($P < 0.05$, respectively). **Conclusions** The tumor lymphocytic infiltration in ESCC is one of significant factors influencing the adjuvant chemotherapy and prognosis, and may also provide a useful indicator for selecting patients who could benefit from adjuvant chemotherapy after radical surgery.

【Key words】 lymphocytes, tumor-infiltrating, adjuvant chemotherapy, esophageal neoplasms

作者单位:

1 济南市(250021) 山东省立医院病理科

2 济南市(250021) 山东省立医院胸外科

3 济南市(250021) 山东医科大学统计学教研室

4 济南市(250021) 山东省立医院消化内科

肿瘤患者的免疫状态,特别是细胞介导的免疫反应,是宿主抗御肿瘤产生的重要机制,也是影响化疗效果的因素之一。肿瘤间质淋巴细胞的浸润是肿瘤细胞与宿主之间免疫反应的局部组织学表现,并与预后有密切关系^[1]。本文随机对97例食管鳞癌患者根治术

后辅助化疗与单纯手术的生存期进行比较,探讨肿瘤间质浸润淋巴细胞对术后辅助化疗效果的影响。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集本院 1989~1992 年行扩大根治术加做颈部、纵隔、腹部区域淋巴结清除的食管鳞癌患者 126 例。删除术后非肿瘤原因死亡和失访的患者,共 97 例纳入本研究。男性 75 例,女性 22 例,年龄 30~76 岁(中位年龄 53.7 岁)。肿瘤直径 0.5~8 cm(中位 4.10 cm),肿瘤位于食管上段 3 例、中段 45 例、下段 49 例。患者术前均未接受放疗或化疗。Karnofsky 评分 > 70 分。术后随机分为辅助化疗组和单纯手术组。辅助化疗组 51 例,在术后第 4 周化疗(DDP 100 mg/m² 第 1 天静点,或每日 DDP 20 mg 第 1~5 天静点;5-FU 750~1 000 mg/m² 第 1~5 天连续静滴。每 21 天或 28 天为 1 周期,至少 2 个周期)。单纯手术组 46 例,术后未经特殊治疗。

1.2 方法

新鲜标本常规固定,石蜡包埋 4 μm 厚切片,HE 染色。所有切片均在不知患者术后治疗及随访结果条件下分别进行观察。肿瘤组织学分级采用 1986 年

WHO 分级标准,生长方式的分型和间质炎性反应的分级参照²稍加修改。肿瘤分期依照 1987 年国际抗癌联盟 TNM 分期标准。统计学处理:生存率分析采用 Kaplan Meier 法,差异性检验采用 Log-Rank 法。各因素间关系采用 Spearman 等级相关分析。

2 结果

2.1 辅助化疗组与单纯手术组生存率比较

97 例食管鳞癌术后,中位随访期 44.3 个月(7~108 个月)。患者总的 1、2、5 年生存率分别为 94.80%、77.82%、38.64%。辅助化疗组和单纯手术组的临床病理学各项观察指标之间的差异(表 2),经 χ^2 检验均无统计学意义($P > 0.05$),说明两组患者具有齐同性。在此基础上,比较两组患者的逐年生存率(表 1)发现,辅助化疗组除 1 年生存率略高于单纯手术组外,2 年、5 年生存率分别低于单纯手术组,两组差异性显著($P < 0.05$)。

表 1 辅助化疗组和单纯手术组生存率的比较

分组	例数	1年(%)	2年(%)	5年(%)	χ^2	P 值
单纯手术组	46	93.43	82.80	49.56	5.905	40.015 1
辅助化疗组	51	96.04	74.03	26.90		

表 2 肿瘤病理学特征与两组患者生存率的关系,以及两组患者生存率比较

变量	例数	单纯手术组		P 值	例数	辅助治疗组		P 值
		2年(%)	5年(%)			2年(%)	5年(%)	
肿瘤大小								
< 3 cm	12	83.33	75.00	0.086 1	11	72.73	10.91**	0.882 8
3~5 cm	16	93.75	50.48		24	74.05	26.14	
> 5 cm	18	64.20	34.42		16	75.00	30.00	
分化程度								
I 级	6	100.00	83.33	0.069 6	12	83.33	22.22**	0.253 4
II 级	27	77.44	61.44		25	76.00	33.78	
III 级	13	83.33	0.00		14	61.54	14.42	
生长方式								
膨胀型	12	91.67	83.33	0.001 3	11	100.00	53.03**	0.000 5
混合型	16	93.57	62.49		11	80.81	46.18	
浸润型	18	94.44	20.00		29	62.07	9.03	
炎细胞浸润								
无~轻度	33	74.69	29.71	0.000 2	39	68.47	15.57	0.000 9
中~重度	13	100.00	92.31		12	91.67	58.33**	
淋巴结转移								
0%	21	58.71	71.43	0.103 9	20	84.12	54.06**	0.001 8
< 50%	16	78.97	39.49		24	58.33	13.54	
> 50%	9	77.78	15.56		7	100.00**	0.00	
TNM 分期								
I + II A 期	21	85.71	71.43	0.004 6	20	84.21	54.06**	0.001 3
II B + III 期	19	88.54	38.14		23	60.87	14.13	
IV 期	6	50.00	0.00		8	87.50**	0.00	

注:辅助化疗组和单纯手术组相比较 ** $P < 0.05$ 。

2.2 肿瘤病理学特征与患者生存率的关系

两组患者的性别、年龄、肿瘤部位与术后生存期无明显相关性 ($P < 0.05$, 表中省略)。单纯手术组生存期与肿瘤生长方式、炎细胞浸润程度、TNM 分期显著相关。随着肿瘤直径增大和分化程度降低, 单纯手术组患者生存率有下降趋势 ($P = 0.0861$, $P = 0.0696$)。辅助化疗组生存期与肿瘤生长方式、炎细胞浸润程度、淋巴结转移率、TNM 分期有关。两组生存率相比较, 肿瘤直径 < 3 cm ($P = 0.0113$) 分化程度 I 级 ($P = 0.0060$) 膨胀型生长 ($P = 0.0487$) 中至重度炎细胞浸润 ($P = 0.0333$) 无淋巴结转移 ($P = 0.0493$) I + II A 期 ($P = 0.0372$) 者, 辅助化疗组生存率降低更为明显。淋巴结转移率 $> 50\%$ 和 IV 期患者中, 辅助化疗组 2 年生存率分别高于单纯手术组 22.22% 和 37.5% (P 值均 < 0.05)。两组的其它参数相比较生存率差异无显著性 ($P > 0.05$) (表 2)。

2.3 各因素之间的相关性分析

Spearman 等级相关分析: 肿瘤间质炎细胞浸润程度与肿瘤分化程度 ($r_s = -0.2747$, $P = 0.0065$) 生长方式 ($r_s = -0.3558$, $P = 0.0003$) 淋巴结转移率 ($r_s = -0.3959$, $P = 0.0001$) TNM 分期 ($r_s = -0.4636$, $P = 0.0001$) 呈负相关。肿瘤 TNM 分期与肿瘤大小 ($r_s = 0.2772$, $P = 0.0060$) 生长方式 ($r_s = 0.3737$, $P = 0.0002$) 淋巴结转移率 ($r_s = -0.8959$, $P = 0.0001$) 呈正相关。

3 讨论

食管鳞癌具有较强的侵袭和转移能力, 大多数患者术后 5 年内死于远处转移和复发。提高肿瘤切除的彻底性和术后辅助治疗成为控制和消灭肿瘤残余及微小转移灶的重要措施^[3]。本组资料显示, 97 例食管鳞癌经扩大根治术加三区域淋巴结清除术后患者总的 2、5 年生存率分别为 77.82% 和 38.64%, 结果与 Nishimaki T 等^[4]报道相符。术后辅助化疗组和单纯手术组逐年生存率相比较, 发现辅助化疗组患者除 1 年生存率 (96.04%) 略高于单纯手术组 (93.43%) 外, 2、5 年生存率均低于单纯手术组 ($P < 0.05$)。影响辅助化疗组生存率的因素与肿瘤生长方式、间质炎细胞浸润程度、淋巴结转移率、TNM 分期有关, 与以往研究相符^[2,5]。Bhansali 也发现扩大根治术加三区域淋巴结清除术后辅助治疗对控制局部复发未显示明显作用^[6]。

本组资料相关性分析表明, 肿瘤间质淋巴细胞浸润的程度与肿瘤分化程度、生长方式、淋巴结转移率、TNM 分期呈负相关。在肿瘤 < 3 cm、分化程度 I 级、膨胀型生长、无淋巴结转移、I + II A 期时, 常伴有间质大量淋巴细胞浸润, 辅助化疗组与单纯手术组相比生存率明显降低。随着肿瘤的进展和恶性程度的增

加, 间质炎细胞浸润逐渐减少, 其中, 伴有广泛淋巴结转移和远处转移患者中, 辅助化疗组 2 年生存率分别高于单纯手术组 22.22% 和 37.50%。结果提示, 术后辅助化疗的效果与原发瘤间质炎细胞浸润有关。术后辅助化疗可提高广泛淋巴结转移或远处转移患者的短期生存率, 但无助于提高患者的长期生存率。特别在肿瘤相对早期、恶性程度较低时, 扩大根治术后过度化疗有可能进一步抑制机体的细胞免疫功能, 导致患者生存期缩短。

机体抗御肿瘤的免疫能力主要通过肿瘤细胞周围活化的 T 淋巴细胞、NK 细胞和巨噬细胞介导的细胞免疫反应, 攻击和杀灭肿瘤细胞。肿瘤淋巴细胞浸润的程度和抗肿瘤活性很大程度上取决于宿主的基础免疫状况^[7,8]。绝大多数抗癌药物, 包括顺铂和 5-氟脲嘧啶在杀伤肿瘤细胞的同时也抑制骨髓造血功能, 尤其是白细胞减少, 导致周围血及肿瘤边缘浸润淋巴单核细胞减少和细胞免疫功能降低^[9,10]。而取得临床长期缓解的患者, 体内仍存留 1×10^6 个肿瘤细胞, 使用药物根治肿瘤是难以实现的, 最终仍有赖于人体自身的免疫功能消灭残存的肿瘤细胞。当机体免疫力下降时残存的肿瘤细胞就将摆脱受抑制状态而持续增殖, 并发展为肿瘤^[11]。

综上所述, 患者的免疫状态是影响术后化疗效果和预后的重要因素。肿瘤间质淋巴单核细胞浸润的程度可作为判断机体免疫状态的一个指标, 有助于准确地评估术后患者的免疫水平。权衡辅助化疗的利弊, 选择更为合理的综合治疗方案, 对提高食管鳞癌患者术后生存期尤为重要。

参考文献:

- [1] Lipponen PK, Eskelinen MT, Jauhainen K, et al. Tumor infiltrating lymphocytes as an independent prognostic factor in transitional cell bladder cancer [J]. Eur J Cancer, 1992, 29: 69 ~ 75.
- [2] Sarbia M, Bittiger F, Porsch R, et al. Prognostic value of histopathologic parameters of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Cancer, 1995, 76: 922 ~ 927.
- [3] Wang S, Chi KH, Hu MH, et al. Management for patients with advanced T4 epidermoid carcinoma of the esophagus [J]. J Surg Oncol, 1996, 63(1): 22 ~ 29.
- [4] Nishimaki T, Suzuki T, Suzuki S, et al. Outcomes of extended radical esophagectomy for thoracic esophageal cancer [J]. J Am Coll Surg, 1998, 186(3): 306 ~ 312.
- [5] Asagoe T, Hanatani Y, Doi M, et al. The indications for postoperative adjuvant therapy in node-negative breast cancer patients [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 1996, 23(3): 311 ~ 316.
- [6] Bhansali MS, Fujita H, Kakegawa T, et al. Pattern of recurrence after extended radical esophagectomy with three-field lymph node dissection for squamous cell carcinoma in the thoracic esophagus [J]. World Surg, 1997, 21(3): 275 ~ 281.
- [7] Furihata M, Ohtsuki Y, Sonobe H, et al. Prognostic significance of simultaneous infiltration of HLA-DR-positive dendritic cells and tumor

- infiltrating lymphocytes into human esophageal carcinoma[J]. Tohoku J Exp Med , 1993 , 169(3) : 187 ~ 195 .
- [8] Menard S , Tomasic G , Casalini P , et al . Lymphoid infiltration as a prognostic variable for earlyonset breast carcinomas[J]. Clin Cancer Res , 1997 , 3(5) : 817 ~ 819 .
- [9] Weiner LM , Hudes GR , Kitson J , et al . Preservation of immune effector cell function following administration of a dose intense 5-fluorouracil chemotherapy regimen[J]. Cancer Immunol Immunother 1993 , 36(3) : 185 ~ 190 .
- [10] 阮灿平 , 王毅鑫 , 李莉 , 等 . 化疗对消化系肿瘤患者 CD₁₆及 T 细胞活化抗原表达的影响[J]. 中国癌症杂志 , 1999 , 9(3) : 213 ~ 215 .
- [12] 蒋扬富 . 肿瘤微小转移及肿瘤休眠 . 国外医学 肿瘤分册[J]. 1998 , 25(4) : 219 ~ 222 .
- 收稿日期 2000 - 03 - 14 修回日期 2000 - 04 - 08
(编辑 宋希林 校对 边莉)